

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Лелевич Анны Владимировны

«Потребление кислорода структурами головного мозга и кислородсвязывающие свойства крови при действии этанола и его отмене (клинико-экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите.

Диссертация Лелевич Анны Владимировны соответствует специальности 14.03.03 – патологическая физиология и медицинской отрасли науки, так как данный научный труд посвящен клинико-экспериментальному изучению патогенеза состояний, связанных с употреблением этанола, а именно выявлению основных закономерностей изменения потребления кислорода структурами головного мозга, кислородсвязывающих свойств крови и параметров прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов при действии этанола и его отмене, а также использованию выявленных закономерностей при усовершенствовании подходов к коррекции алкогольного абстинентного синдрома.

Актуальность темы диссертации.

Острая и хроническая алкогольная интоксикация, синдром зависимости от алкоголя и состояние отмены алкоголя – последствия, связанные с употреблением алкоголя, весьма актуальны как для Республики Беларусь, так и практически для всего мира. В данной диссертации выясняются механизмы влияния алкогольной интоксикации и отмены этанола у крыс на потребление кислорода структурами головного мозга, кислородсвязывающие свойства крови и прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов, а также влияние состояния отмены алкоголя у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя на кислородсвязывающие свойства крови. Полученные соискателем данные могут использоваться для повышения эффективности лечения пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в состоянии отмены алкоголя.

Как известно, длительное употребление этанола вызывает развитие синдрома зависимости от алкоголя, при котором пациент нуждается в постоянном поступлении этанола в организм, а прекращение его употребления вызывает абстинентный синдром, характеризующийся рядом тяжелых последствий: соматическими, неврологическими и

психопатологическими расстройствами, которые представляют опасность в связи с достаточно высокой летальностью.

В головном мозге при действии этанола развиваются существенные структурно-функциональные изменения вплоть до гибели нейронов, особенно в коре больших полушарий головного мозга и мозжечке.

Одним из механизмов действия этанола является нарушение процессов метаболизма, связанных с генерацией энергии. Поэтому детальное изучение влияния этанола на тканевое дыхание структур головного мозга является актуальной научной задачей современной патологической физиологии и медицины. Кроме того, в исследованиях необходимо четко разграничивать хроническое действие этанола и состояние абстиненции, которое развивается при отмене этанола после длительной алкоголизации, при которых происходящие процессы в организме могут иметь противоположную направленность. Автором четко показаны различия в скорости потребления кислорода при данных состояниях и предложены вполне обоснованные их механизмы.

Необходимо изучить не только состояние тканевого дыхания в тканях головного мозга, но и кислородсвязывающие свойства крови, которые отражают доставку кислорода в ткани, а также показать их различия при алкогольной интоксикации и абстиненции. Автором выявлены отличия кислородсвязывающих свойств крови при этих состояниях у экспериментальных животных (крыс), а также у пациентов учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический центр «Психиатрия-Наркология» и контрольных лиц. Изучено прямое влияние этанола на образцы нервной ткани и крови в опытах *in vitro*, исследован прооксидантно-антиоксидантный статус и показаны различия при хронической алкогольной интоксикации и абстиненции у крыс.

Проведенные исследования являются основанием для использования полученных данных в усовершенствовании технологий метаболической коррекции нарушений гипоксического характера, возникающих в условиях развития алкогольного абстинентного синдрома.

Все вышесказанное, несомненно, указывает на актуальность выполненной работы, несмотря на то, что основные исследования по диссертации были выполнены несколько лет назад.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту.

Данная диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в рамках следующих тем:

- «Разработка новых путей патогенетической терапии реперфузионных повреждений и коррекции защитных реакций при алкоголизме» (инициативная научная тема; срок выполнения 2003-2005 гг., № государственной регистрации 20033230);

- «Разработка коррекции повреждений мозга и печени ишемического и реперфузионного генеза путем местной и общей гипоксической тренировки и характеристика кислородного обеспечения организма в условиях воздействия алкоголя и его отмене» (инициативная научная тема; срок выполнения 2007-2009 гг., № государственной регистрации 20071040).

Диссертация соответствует 4-му приоритетному направлению научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 годы «Медицина и фармация» (*постановление Совета Министров Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 годы» от 12 марта 2015 года № 190*) и 2-му приоритетному направлению научной, научно-технической и инновационной деятельности в Республике Беларусь на 2021-2025 годы «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи» (*Указ Президента Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 годы» от 7 мая 2020 года № 156*).

Диссертационное исследование Лелевич А.В. также соответствует целям и задачам Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2021-2025 годы (*подпрограмма «Предупреждение и преодоление пьянства и алкоголизма, охрана психического здоровья»*), утвержденной постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 19.01.2021 № 28.

Соискателем ученой степени кандидата медицинских наук впервые убедительно показано, что при хронической алкогольной интоксикации у крыс повышается скорость потребления кислорода тканями коры больших полушарий головного мозга и мозжечка у крыс, в то время как при отмене этанола скорость потребления кислорода снижается, при этом наиболее выраженные нарушения тканевого дыхания в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга у крыс развиваются на третьи сутки отмены этанола, что отражается в снижении утилизации кислорода и интенсивности НАДН-зависимого окисления, а также разобщении окислительного фосфорилирования. Добавление этанола в среду инкубации стимулирует скорость потребления кислорода в коре больших полушарий на третьи сутки абстиненции.

Соискателем впервые установлено, что при отмене этанола у крыс

повышается сродство гемоглобина к кислороду, что связано с повышением уровня метгемоглобина, сдвигом кислотно-основного состояния крови в щелочную сторону и сдвигом прооксидантно-антиоксидантного состояния в сторону активации окислительных процессов. На фоне хронической алкоголизации у крыс большинство исследуемых параметров не отклоняется от нормы, что свидетельствует об удовлетворительном состоянии компенсаторно-приспособительных процессов при данном режиме алкоголизации. Выяснено, что у пациентов с состоянием отмены алкоголя повышается сродство гемоглобина к кислороду, а при добавлении этанола в образцы крови этих пациентов *in vitro* происходит нормализация указанных параметров.

Полученные автором данные позволяют обосновать новые подходы к диагностике метаболических нарушений в состоянии отмены алкоголя, основанные на изучении кислородсвязывающих свойств крови и прооксидантно-антиоксидантного статуса, а также новые подходы к коррекции абстинентного синдрома, основанные на использовании способов улучшения доставки и утилизации кислорода тканями, что позволит уменьшить тяжесть проявлений алкогольной абстиненции.

Таким образом, степень научной новизны результатов, полученных в диссертации, и положений, выносимых на защиту соискателем ученой степени кандидата медицинских наук Лелевич А.В., следует признать высокой.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационное исследование Лелевич А.В. выполнено на высоком методическом уровне. Для достижения поставленной цели и решаемых задач соискателем были использованы современные биохимические, полярографические, спектрофотометрические методы, соответствующие критериям мирового стандарта. Сформулированные в диссертации положения, выносимые на защиту, и заключение научно обоснованы и логически вытекают из представленных результатов экспериментальных, клинических и клинико-лабораторных исследований. Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций по практическому использованию результатов диссертации не вызывает сомнений, поскольку автором использован материал, обладающий достаточной репрезентативностью, произведена обработка полученных результатов с применением современных непараметрических методов статистики. Материал представлен для наглядности в достаточно полном табличном и графическом виде.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций подтверждается внедрением материалов диссертации в медицинских вузах Республики Беларусь (13 актов внедрения).

Таким образом, диссертация соответствует требованиям пунктов 24 и 26 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560, с изменениями и дополнениями в последней редакции, утвержденной Указом Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию.

Научная значимость данного клинико-экспериментального исследования заключается в расширении и углублении современных знаний о влиянии острой и хронической алкогольной интоксикации, а также отмены этанола на потребление кислорода тканями головного мозга, кислородсвязывающие свойства крови, активность процессов перекисного окисления липидов и состояние системы антиоксидантной защиты эритроцитов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при отмене этанола нарушаются процессы утилизации кислорода, а также кислородсвязывающая функция крови и прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов, что дает возможность практической медицине при абстинентном синдроме использовать средства, улучшающие доставку и утилизацию кислорода, а это, в свою очередь, будет способствовать уменьшению тяжести нарушений при алкогольной абстиненции и снижению летальности среди пациентов в данном состоянии. Повышение эффективности купирования состояния отмены алкоголя несомненно имеет *социальную и экономическую значимость*, заключающуюся в снижении количества пациентов с тяжелыми проявлениями абстиненции и финансовых затрат на лечение пациентов данной категории.

Основные результаты и выводы диссертации используются в учебном процессе на профильных кафедрах университетов Республики Беларусь (*учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», «Белорусский государственный медицинский университет», «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», «Гомельский государственный медицинский университет»*), что подтверждается актами о внедрении.

Полученные данные могут быть использованы, в том числе, при планировании научных исследований, нацеленных на разработку

конкретных способов, улучшающих доставку и утилизацию кислорода в состоянии отмены этанола.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати.

Результаты диссертационного исследования изложены в 15 научных публикациях общим объемом 3,6 авторского листа, в том числе в 4 журнальных статьях, которые входят в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований в 2024 году (*в редакции приказа Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 06.02.2024 № 30 [с изменениями, внесенными приказами от 29.02.2024 № 50, от 28.03.2024 № 82, от 03.05.2024 № 109, от 23.05.2024 № 124, от 18.06.2024 № 148, от 04.07.2024 № 170, от 02.09.2024 № 187]*). Кроме того, результаты диссертации отражены в 7 статьях, включенных в рецензируемые сборники научных трудов, и 4 тезисах докладов на республиканских научных форумах (конференциях, съезде), где были представлены материалы, отражающие все положения, выносимые на защиту, и заключение диссертации.

Единолично соискателем опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, общим объемом 2,21 авторского листа.

Опубликованные работы полностью отражают все положения, выносимые на защиту, и заключение диссертации.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК.

Диссертация и автореферат подготовлены в соответствии с Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации, утвержденной постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 28 февраля 2014 г. № 3 (*в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22 августа 2022 г. № 5*).

Материал диссертационного исследования изложен на 130 страницах компьютерного текста на русском языке и включает титульный лист диссертации, содержание, перечень сокращений и обозначений, введение, общую характеристику работы, главу с аналитическим обзором литературы, главу с описанием материалов и методов исследований, трех глав, включающих результаты собственных исследований, главу с анализом и обобщением полученных результатов, заключения с основными научными результатами диссертации и рекомендациями по практическому их использованию, списка использованных источников и приложений. Список использованных источников включает библиографический список, содержащий 271 источник, из которых 104 – на русском языке и 167 – на

иностранных языках, а также список публикаций соискателя ученой степени, сформированный по видам изданий в хронологическом порядке, в котором приводятся сведения о 15 публикациях соискателя ученой степени по теме диссертации. Диссертация содержит 8 таблиц и 26 рисунков. В разделе «Приложение» представлены копии 13 актов о внедрении результатов научных исследований в учебный процесс.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Проведенный анализ диссертационной работы не выявил принципиальных замечаний, имеются лишь отдельные неудачные стилистические выражения, не снижающую общую положительную оценку данной работы.

При рассмотрении диссертации возникли некоторые вопросы.

1. В диссертации использовались три широко распространенные в экспериментальной наркологии модели:

- острой алкогольной интоксикации;
- хронической алкогольной интоксикации;
- алкогольного абстинентного синдрома.

Но картина была бы полнее, если бы добавлена была и четвертая модель – прерывистой алкогольной интоксикации, тем более, что она была разработана в Гродненском государственном медицинском университете, где Вы работаете, и запатентована. Почему Вы не использовали четвертую модель?

2. Более подробно расскажите, как Вы отмывали от крови головной мозг и выделяли кору больших полушарий, т.к. детально эти технологии в диссертации не описаны?

3. Почему в диссертации не представлены показатели скорости потребления кислорода и тканевого дыхания при острой алкогольной интоксикации?

4. Каковы механизмы активации этанолом сукцинатдегидрогеназы?

5. В рекомендациях по практическому использованию результатов диссертации Вы указываете, что в комплекс терапевтических мероприятий при лечении пациентов с синдромом отмены алкоголя должны быть включены средства и методы улучшения доставки и утилизации кислорода тканями. Более подробно скажите, какие конкретно средства и методы Вы видите?

6. Вы указываете, что устранение нарушений, связанных с обеспечением тканей кислородом при состоянии отмены алкоголя, должно привести к увеличению числа лиц, отказавшихся от приема алкоголя. Объясните более аргументированно это Ваше утверждение.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует.

Научная квалификация соискателя полностью соответствует ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация содержит новые научно обоснованные фундаментальные и прикладные знания в области патологической физиологии, а также физиологии и биохимии.

В соответствии с изложенным считаю, что диссертационная работа Лелевич Анны Владимировны *«Потребление кислорода структурами головного мозга и кислородсвязывающие свойства крови при действии этанола и его отмене (клинико-экспериментальное исследование)»* полностью соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология может быть присуждена Лелевич Анне Владимировне за получение новых научно обоснованных результатов, включающих:

– *установление повышения скорости потребления кислорода в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга и мозжечка при хронической алкогольной интоксикации и снижения утилизации кислорода данными гомогенатами в первые и третьи сутки отмены этанола у крыс, а также обнаружение прямого стимулирующего влияния этанола на потребление кислорода в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга при алкогольной абстиненции на третьи сутки отмены этанола;*

– *выяснение механизмов нарушений тканевого дыхания в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга у крыс, развивающихся при алкогольной абстиненции, включающих снижение интенсивности НАДН-зависимого окисления и разобщение окислительного фосфорилирования, которые наиболее выражены на третьи сутки отмены этанола;*

– *обнаружение повышенного сродства гемоглобина к кислороду и, соответственно, снижения степени диссоциации оксигемоглобина, при острой алкогольной интоксикации и абстинентном синдроме у крыс в первые и третьи сутки отмены алкоголя, а также нормализации кислородсвязывающих свойств крови при хронической алкогольной интоксикации;*

– *выявление повышения сродства гемоглобина к кислороду у пациентов в состоянии отмены алкоголя и обнаружение прямого нормализующего влияния этанола in vitro на этот показатель, характеризующий эффективность доставки кислорода к тканям кровью;*

– *установление снижения активности антиоксидантной системы эритроцитов при острой алкогольной интоксикации, нормализации*

прооксидантно-антиоксидантного баланса при хронической алкогольной интоксикации и сдвиге прооксидантно-антиоксидантного баланса эритроцитов в сторону доминирования окислительных процессов на третьи сутки отмены этанола у крыс.

Официальный оппонент,
профессор кафедры нормальной физиологии
учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»,
доктор медицинских наук, профессор

Семененя И.Н.

14.10.2024

